

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-316950

(P2002-316950A)

(43) 公開日 平成14年10月31日 (2002. 10. 31)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マ-コ-ト (参考)
A 6 1 K 47/02		A 6 1 K 47/02	4 B 0 2 4
9/16		9/16	4 C 0 7 6
31/704		31/704	4 C 0 8 4
31/7115		31/7115	4 C 0 8 6
38/00		41/00	

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 5 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-120977(P2001-120977)

(22) 出願日 平成13年4月19日 (2001. 4. 19)

(71) 出願人 396020800

科学技術振興事業団

埼玉県川口市本町4丁目1番8号

(71) 出願人 591243103

財団法人神奈川科学技術アカデミー

神奈川県川崎市高津区坂戸3丁目2番1号

(72) 発明者 窪田 吉信

神奈川県横浜市金沢区六浦町1697-28

(72) 発明者 藤嶋 昭

神奈川県川崎市中原区中丸子710-5

(74) 代理人 100091384

弁理士 伴 俊光

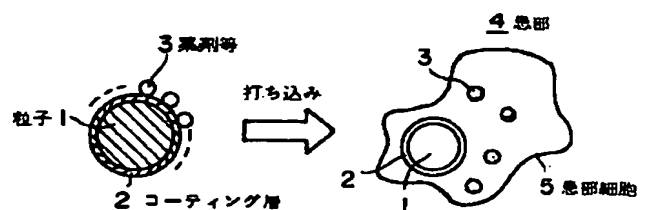
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬剤等の注入方法および患部打ち込み粒子の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 粒子に薬剤等を吸着させて、患部およびその周辺に対してのみ効率よく薬剤等を注入できるようにした、新規な薬剤等の注入方法および患部打ち込み粒子の製造方法を提供する。

【解決手段】 粒子の表面に、薬剤またはDNAなどの核酸吸着性能を有するコーティング層を設け、該コーティング層に薬剤または核酸を吸着させた後、その粒子を患部に打ち込むことを特徴とする薬剤等の注入方法、およびその患部打ち込み粒子の製造方法。



**【特許請求の範囲】**

【請求項1】 粒子の表面に、薬剤またはDNAなどの核酸吸着性能を有するコーティング層を設け、該コーティング層に薬剤または核酸を吸着させた後、その粒子を患部に打ち込むことを特徴とする薬剤等の注入方法。

【請求項2】 粒子の表面に、薬剤またはDNAなどの核酸吸着性能を有する光触媒からなるコーティング層を設け、該コーティング層に薬剤または核酸を吸着させた後、その粒子を患部に打ち込み、打ち込み箇所の一部については光を照射せずに薬剤または核酸を前記コーティング層から脱着させ、他の一部については光を照射することにより前記コーティング層に光触媒活性を発現させて薬剤を分解する、または核酸による効能を非発現とすることを特徴とする薬剤等の注入方法。

【請求項3】 比重が4.54～21.45の範囲にある粒子を使用する、請求項1または2の薬剤等の注入方法。

【請求項4】 金粒子を使用する、請求項3の薬剤等の注入方法。

【請求項5】 コーティング層を酸化物のゾルを用いて形成する、請求項1ないし4のいずれかに記載の薬剤等の注入方法。

【請求項6】 前記薬剤が、制癌剤、抗菌性抗生物質、抗菌剤、抗アレルギー剤のいずれかからなる、請求項1ないし5のいずれかに記載の薬剤等の注入方法。

【請求項7】 患部に打ち込み可能な粒径の粒子の表面に、薬剤またはDNAなどの核酸吸着性能を有するコーティング層を設けるとともに、該コーティング層に薬剤または核酸を吸着させたことを特徴とする、患部打ち込み粒子の製造方法。

【請求項8】 前記コーティング層が光触媒からなる、請求項7の患部打ち込み粒子の製造方法。

【請求項9】 請求項7または8の方法により製造された患部打ち込み粒子。

**【発明の詳細な説明】****【0001】**

【発明の属する技術分野】本発明は、患部に、薬剤やDNA、RNA、人工的な核酸合成物などの核酸（以下、これらを総称して「薬剤等」と言うこともある。）を注入するに際し、薬剤等を患部に打ち込み可能な粒子に吸着保持させてその粒子を患部に打ち込むことにより適切に注入できるようにした、薬剤等の注入方法、およびその患部打ち込み粒子の製造方法に関する。

**【0002】**

【従来の技術】制癌剤、抗菌性抗生物質、抗菌剤、抗アレルギー剤等の薬剤は、通常、注射や塗布等により投与されているが、患部が特定されている場合には、他部への副作用等を回避するために、極力、体内や皮膚内部の患部あるいはその近傍のみに投与されることが好ましい。しかし、これを満たすには、単に注射や塗布等によ

る投与では困難である。

【0003】一方、患部等に対して、遺伝子（DNA）を打ち込むことが可能な装置として、遺伝子銃などの遺伝子導入装置が知られている（たとえば、（株）日本医科器械製作所製のハンマー弾式遺伝子導入装置やBIO-RAD社製のHELIOSGENE GUN）。

**【0004】**

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、前述の如き要求および上述のような既存の装置の存在に着目し、粒子に薬剤等を吸着させて、患部およびその周辺に対してのみ効率よく薬剤等を注入できるようにした、新規な薬剤等の注入方法および患部打ち込み粒子の製造方法を提供することにある。

**【0005】**

【課題を解決するための手段】上記課題を解決するために、本発明に係る薬剤等の注入方法は、粒子の表面に、薬剤またはDNAなどの核酸吸着性能を有するコーティング層を設け、該コーティング層に薬剤または核酸を吸着させた後、その粒子を患部に打ち込むことを特徴とする方法からなる。この方法においては、コーティング層の材質は、薬剤またはDNA、RNA、人工的な核酸合成物などの核酸吸着性能を有するものであれば、特に限定されない。

【0006】また、本発明に係る薬剤等の注入方法は、粒子の表面に、薬剤またはDNAなどの核酸吸着性能を有する光触媒からなるコーティング層を設け、該コーティング層に薬剤または核酸を吸着させた後、その粒子を患部に打ち込み、打ち込み箇所の一部については光を照射せずに薬剤または核酸を前記コーティング層から脱着させ、他の一部については光を照射することにより前記コーティング層に光触媒活性を発現させて薬剤を分解する、または核酸による効能を非発現とすることを特徴とする方法からなる。この方法においては、コーティング層の材質は、薬剤またはDNAなどの核酸吸着性能を有する光触媒からなる。つまり、光触媒機能を有するものであり、打ち込み後に光照射により光触媒機能を発揮させ、それによって注入された薬剤やDNAなどの核酸を部分的に分解あるいは効能非発現とすることができるものである。

【0007】また、本発明に係る患部打ち込み粒子の製造方法は、患部に打ち込み可能な粒径の粒子の表面に、薬剤またはDNAなどの核酸吸着性能を有するコーティング層を設けるとともに、該コーティング層に薬剤または核酸を吸着させたことを特徴とする方法からなる。このコーティング層は光触媒から構成することもできる。このように製造された患部打ち込み粒子が、上述の本発明に係る薬剤等の注入方法に供される。

【0008】本発明における粒子としては、皮膚等の内部まで効果的に打ち込むために、ある程度比重の大きいものが好ましい。たとえば、比重が4.54のチタンか

ら、比重が21.45の白金までの、比重の範囲にある粒子を使用することが好ましい。とくに安全性の面からは、金粒子を用いることが好ましい。

【0009】粒子の表面に設けられる薬剤またはDNAなどの核酸吸着性能を有するコーティング層は、吸着対象物質に応じて適宜選択できるが、吸着性能に優れたコーティング層の形成方法として、たとえば酸化物のゾルを用いて形成する方法が挙げられる。たとえば粒径数十ナノメートル程度の酸化物のゾルを用いてコーティング層を形成する。酸化物としては、各種のものを使用可能である。とくに、コーティング層に光触媒機能を持たせる場合には、酸化チタン、酸化すず、酸化亜鉛等を用いることができ、安全性および優れた光触媒機能の面から、特に酸化チタンを用いることが好ましい。

【0010】コーティング層による薬剤等の吸着効果（吸着量）は、1粒子当たり極力多い方が好ましく、それによって、少ない粒子数の打ち込みで適量の薬剤等を効率よく注入できることになる。ただし、吸着量の具体的な数値は、打ち込み粒子サイズや吸着させる物質、コーティング層を形成するコーティング材の量にもよるので、一概には言えないが、可能な限り多い方が好ましい。

【0011】コーティング層を形成するコーティング材の量については、粒子に対する被覆率で20%以上100%以下が好ましい。ここで粒子に対する被覆率とは、1粒子当たりの粒子の全表面積に対するコーティング材による被覆割合を言う。したがって、被覆率が100%になると、粒子の全表面がコーティング材で覆われたことを意味するが、本発明においては、被覆率が100%になった時点からさらにコーティングを続行することによりコーティング量が増加した場合の状態も、被覆率の延長の定量値として、被覆率100%以上の値で表すことにする。被覆率が20%未満では、吸着できる薬剤等の量が少なくなりすぎ、1000%を超えると、コーティング層自身が脱落するおそれがある。後述の試験では、酸化チタンコーティング層について、被覆率50%まで十分に可能であることを確認した。

【0012】コーティング層には、薬剤等が吸着され、吸着された状態、つまり、コーティング層に薬剤等を担持した状態で、粒子が患部に打ち込まれる。打ち込みには、後述の試験に示すように、既存の遺伝子導入装置を利用することができる。

【0013】吸着させる薬剤としては、たとえば、制癌剤、抗菌性抗生物質、抗菌剤、抗アレルギー剤を使用できる。制癌剤としては、アドリマイシン（ADM）やブレオマイシン（BLM）等を使用できる。

【0014】打ち込み対象となる患部を有する疾患としては、乾癬やアトピー性皮膚炎等の皮膚疾患や、悪性腫瘍などの増殖性疾患、難治性感染症などを例示できる。とくに、皮膚疾患に対しては、本発明に係る方法では、

薬剤塗布に比べて皮膚内部まで効率よく適切に薬剤が到達できる。

【0015】また、DNAなどの核酸を吸着させた粒子を用いる場合には、その粒子を打ち込むことにより、遺伝子治療に供することができる。

【0016】上記のような本発明に係る薬剤等の注入方法においては、たとえば図1に示すように、粒子1の表面に設けられたコーティング層2に吸着により薬剤等3を担持され、その状態で粒子1が患部4に向けて打ち込まれる。打ち込まれると、患部4における疾患細胞5内において、薬剤等3が適宜脱離し、疾患細胞5の内部に注入されることになり、この状態で、薬剤等3の効力が発揮される。粒子1の打ち込みによる注入であるから、患部4の疾患細胞5あるいはその周辺に対してのみ効率よく注入されることになり、効力の発揮が要求される部位に対してのみ、つまり、実質的に他部に悪影響を及ぼすことなく、効率よく所望の効力が発揮されることになる。この態様においては、コーティング層2が光触媒からなる層でない場合、また、たとえコーティング層2が光触媒からなる層であっても光が当たらない部位に注入された場合でも、目標とする効力が効率よく発揮される。

【0017】また、図2に示すように、コーティング層2aが光触媒からなる場合には、図1に示した打ち込みの後、適切な波長の紫外線等の光6を照射することにより、細胞5内に存在していた薬剤3を光触媒作用により分解して故意に無毒化することができ、DNAなどの核酸を注入した場合には、故意にDNAなどの核酸を分解するか、その効力を非発現とすることができる。つまり、光が照射された部分に対しては、副作用等を軽減させることができる。したがって、たとえば、疾患細胞5直近部位以外の部分に対して、光照射により、無毒化や効力非発現とすることができ、より必要な部位に対してのみ、効果を発揮させることが可能になる。

【0018】

【実施例】本発明による効果を確認するために、以下のような試験を行った。粒径1.0 $\mu$ mの金微粒子に、酸化チタン（P25、日本アエロジル社製）のゾルを用いて、被覆率500%のコーティング層（金100mgに対して酸化チタンを3mg被覆したもの）を形成し、そのコーティング層に薬剤としてアドリマイシン（ADM）を吸着させた。ヒト膀胱癌由来のT24細胞にF12培地を使用して37℃、3.5%炭酸ガス培養器内で培養し、そのT24細胞をヌードマウス（BALB/c雄）に接種して腫瘍を形成させた後、直径約5~7mmとなったときに、上記ADM吸着粒子を患部に向けて打ち込んだ。打ち込みは、遺伝子導入装置（Helios Gene Gun（BIO-RAD社製））を使用して、高圧ヘリウムガス（圧力：300psi $\approx$ 31kg/cm<sup>2</sup>）を用いてADM吸着粒子をショットガンの

ヌードマウスの患部に向けて打ち込んだ。

【0019】この打ち込み操作を、上記ADM吸着粒子と、ADMを吸着させずに単に酸化チタンが被覆率500%でコーティングされた金粒子とについて行い、打ち込みの抗腫瘍効果を、腫瘍体積の経時的増加を観ることにより測定した。測定は、図3に示すように、上記ADM吸着粒子を打ち込んだ条件（ADM）〔測定数 $n=4$ 〕、ADMを吸着させずに単に酸化チタンが被覆率500%でコーティングされた金粒子を打ち込んだ条件（Control）、および、上記ADM吸着粒子を打ち込んだ後、紫外線（UV）を照射（波長：360nm、強度：3mWatt/m<sup>2</sup>、照射時間：15分）した条件（ADM+UV）〔測定数 $n=4$ 〕について、各々行った。

【0020】結果、図3に示すように、ADMを吸着させた粒子を打ち込んだ場合には、ADMを吸着させていないControlに比べて優れた抗腫瘍効果が得られた。また、ADM吸着粒子を打ち込んだ後、光照射を行ってコーティング層に光触媒活性を発揮させた場合には、ADMが分解され、ADMによる抗腫瘍効果が抑制された。現実的には、粒子打ち込み後には患部内部まで光を照射することが困難な場合が多いので、ADM吸着粒子を打ち込み+光照射無しの条件は、実際の治療には極めて有効と考えられる。

【0021】

【発明の効果】以上説明したように、本発明に係る薬剤

等の注入方法によれば、薬剤等を効率よく患部に注入することができ、周辺部に副作用等を生じさせることなく、効果的な治療を行うことが可能となる。また、コーティング層を光触媒層とし、打ち込み後に光触媒機能を発揮できるようにすれば、不必要な部位に対して局部的に無毒化や効能の非発現化が可能になり、患部に対して一層効率のよい治療が可能になる。

【0022】本発明に係る患部打ち込み粒子の製造方法によれば、上記のような優れた効果が得られる打ち込み粒子を、容易に得ることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の薬剤等の注入方法の一例を示す概略説明図である。

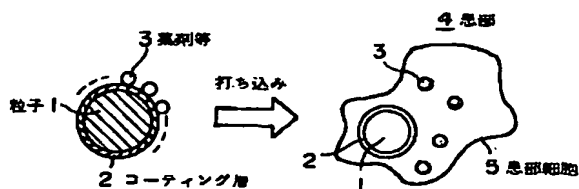
【図2】本発明の薬剤等の注入方法で光触媒機能を発揮させる場合の一例を示す概略説明図である。

【図3】本発明による効果を確認するための試験結果を示すグラフである。

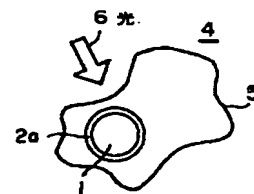
【符号の説明】

- 1 粒子
- 2 コーティング層
- 2a 光触媒からなるコーティング層
- 3 薬剤等
- 4 患部
- 5 疾患細胞
- 6 照射される光

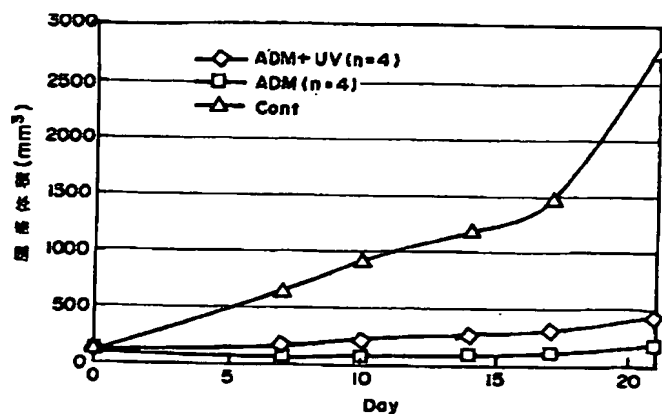
【図1】



【図2】



【図3】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. 7	識別記号	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K	41/00	A 6 1 K	45/00
	45/00		48/00
	48/00	C 1 2 N	15/00
C 1 2 N	15/09	A 6 1 K	37/02
			A
(72)発明者	立間 徹	F ターム (参考)	4B024 AA01 CA01 HA17
	東京都小平市喜平町 2-8-3-504		4C076 AA33 BB32 CC07 CC27 CC32
(72)発明者	大古 善久		DD21A DD29H DD29N FF03
	東京都豊島区池袋本町 3-21-15		FF21 FF67 FF68 GG16
(72)発明者	渡部 俊也		4C084 AA01 AA02 AA03 AA11 AA13
	神奈川県藤沢市鵠沼海岸 6-15-7		AA16 DA28 MA43 MA67 NA06
(72)発明者	丹羽 智佐		NA10 ZB132 ZB262 ZB352
	神奈川県横浜市港南区港南 2 丁目 26 番-12		4C086 AA01 AA02 EA10 EA16 MA43
	号 上大岡リリエンハイム 207		MA67 NA06 NA10 ZB13 ZB26
			ZB35